

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
26. September 2002 (26.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/074756 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation: **C07D 295/20, A61K 31/495, A61P 35/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/CH02/00162**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
19. März 2002 (19.03.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
**PCT/CH01/00178** 21. März 2001 (21.03.2001) **CH**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **PENTAPHARM AG [CH/CH]**; Engelgasse 109, CH-4052 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ZIEGLER, Hugo** [CH/CH]; Im Bohnacker 15, CH-4108 Witterswil (CH).

(74) Anwalt: **BRAUN, André**; Braun & Partner, Reussstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT (Gebrauchsmuster), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (Gebrauchsmuster), DE, DE (Gebrauchsmuster), DK, DK (Gebrauchsmuster), DM, DZ, EC, EE, EE (Gebrauchsmuster), ES, FI, FI (Gebrauchsmuster), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (Gebrauchsmuster), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

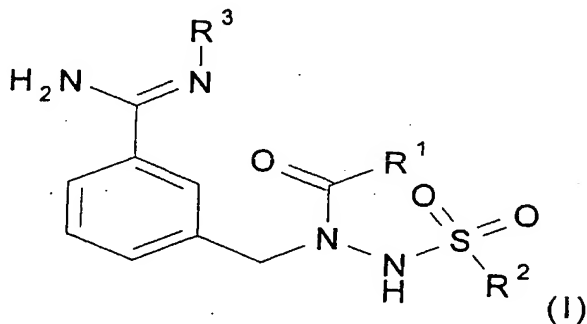
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **UROKINASE INHIBITORS**

(54) Bezeichnung: **UROKINASE-INHIBITOREN**



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of general formula (I), that are present with respect to R<sup>1</sup> as racemates as well as L- or D-configured compounds and as E/Z mixtures as well as E or Z isomers and in which the various symbols are defined as in the description and the claims, as well as to the salts thereof, for use as therapeutic agents and for diagnostic purposes. The inventive compounds can be processed to medicaments or to diagnostic agents that are used for the diagnosis, therapy and prevention of urokinase- or urokinase-receptor associated diseases, for example for the treatment of tumors. The compounds are highly efficient in inhibiting growth and/or spread of malign tumors, for example tumor spread of pancreatic cancer, tumor growth of breast cancer and the formation of tumor metastases. The compounds of formula (I)

and the salts thereof can be produced by conventional methods.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die bezüglich R<sup>1</sup> als Racemate sowie als L- bzw. D-konfigurierte Verbindungen und als E/Z-Gemische sowie als E- bzw. Z-Isomere vorliegen und in denen die verschiedenen Symbole die in der Beschreibung und den Ansprüchen definierten Bedeutungen haben, und Salze davon eignen sich zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe und für diagnostische Zwecke. Sie können zu Arzneimitteln oder zu Diagnosemitteln verarbeitet werden, die zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Urokinase- oder Urokinaserezeptor-assoziierten Krankheiten verwendet werden können, so für die Tumorbekämpfung, denn sie sind in der Lage, hocheffizient das Wachstum und/oder die Ausbreitung von malignen Tumoren zu hemmen, z.B. die Tumorausbreitung beim Pankreaskarzinom, das Tumorwachstum des Mammakarzinoms sowie die Metastasierung von Tumoren. Die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.



*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

### Urokinase-Inhibitoren

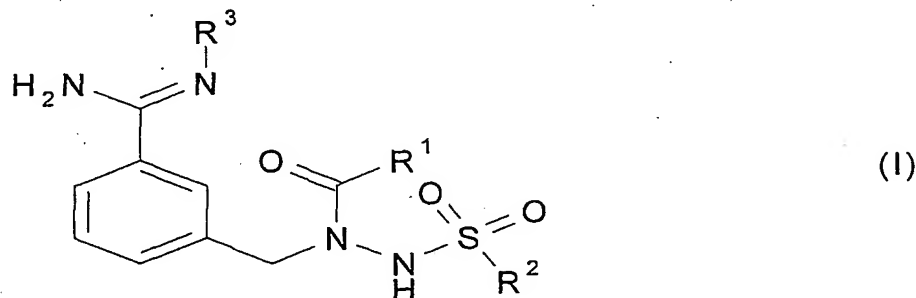
Bei der Ausbreitung und Metastasierung solider Tumoren spielen proteolytische Prozesse eine entscheidende Rolle. Zum Auf- und Abbau der Strukturen ihrer unmittelbaren Umgebung verfügen sie neben prokoagulatorischen Substanzen über Enzyme des Fibrinolyse-Systems. Obwohl die (patho)bio-chemischen Zusammenhänge noch nicht endgültig geklärt sind, kommen dem Plasminogenaktivator Urokinase und dem Urokinase-Rezeptor offenbar eine zentrale Bedeutung zu. Die Entwicklung von Hemmstoffen der Urokinase kann deshalb in erster Linie für die weitere Aufklärung der Rolle von Urokinase und dem Urokinase-Rezeptor bei verschiedenen Krankheiten, speziell bei der Tumorausbreitung und Metastasierung, von grossem Nutzen sein. Daneben stellen Urokinase-Inhibitoren potentielle Arzneimittel zur Beeinflussung der Tumor-Invasion dar.

Urokinase ist ein proteolytisches Enzym und gehört zur Gruppe der Trypsin-ähnlichen Enzyme, die in Proteinen und Peptiden die Bindungen der basischen Aminosäuren Arginin und Lysin spalten. Die meisten der heute bekannten Hemmstoffe besitzen deshalb eine stark basische Gruppe, z.B. eine Amidino-Funktion. Erste im mikromolaren Bereich wirksame Hemmstoffe der Urokinase wurden unter Bis-Benzamidinen und unter Verbindungen, die sich vom Naphthamidin ableiten, gefunden (J. Stürzebecher und F. Markwardt, Pharmazie 33, 599-602, 1978). Später wurden Verbindungen mit einer Guanidino-Funktion, wie Amiloride (J.-D. Vassalli und D. Belin, FEBS Lett. 214, 187-191, 1987) und Phenylguanidine (H. Yang et al., J. Med. Chem. 33, 2956-2961, 1990) beschrieben, welche Urokinase ebenfalls mit mikromolaren  $K_i$ -Werten hemmen. Als sehr wirksame Inhibitoren ( $K_i$  bei

0,2µmol/l) wurden Benzothiophen-2-carboxamide beschrieben (M. J. Towle et al., Cancer Res. 53, 2553-2559, 1993).

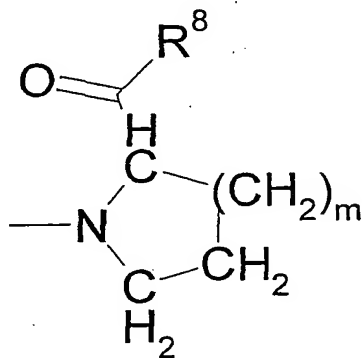
N $\alpha$ -Arylsulfonylierte und N $\alpha$ -arylsulfonyl-aminoacylierte Derivate des 3-Amidinophenylalanins sind als selektive Hemmstoffe des Thrombins (F. Markwardt et al., Thromb. Res. 17, 425-431, 1980) bzw. von Gerinnungsfaktor Xa (J. Stürzebecher et al., Thromb. Res. 54, 245-252, 1989) bzw. der Urokinase (P. Wikstroem et al., WO 00/17158 und J. Stürzebecher et al., WO 00/04954) bekannt. Bei der Variation der Phenylalanin-Gruppe wurde nun gefunden, dass der Austausch der CH-Funktion des Phenylalanins durch ein Stickstoffatom unter gleichzeitiger Einführung eines (Hetero-) Aryl-Restes am Sulfonyl-Teil die Affinität zu Urokinase ganz entscheidend erhöht. Deshalb stellen  $\alpha$ -(3-Amidinobenzyl)- $\beta$ -(hetero-)arylsulfonyl-hydrazide und die durch Austausch der Amidino-Funktion durch einen Amidoxim-Rest zugänglichen Prodrugs (vgl. D. Bäucké et al., WO 00/61577) neue Gruppen von Urokinase-Hemmstoffen dar.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Urokinase-Inhibitoren der allgemeinen Formel I



die bezüglich R<sup>1</sup> als Racemate sowie als L- bzw. D-konfigurierte Verbindungen und als E/Z-Gemische sowie als E- bzw. Z-Isomere vorliegen und in denen

- $R^1$  (a) OH oder gegebenenfalls mit Aryl substituiertes  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyloxy bedeutet; oder
- (b) eine Gruppe der Formel  $-N(R^4R^5)$  bedeutet, in welcher  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, mit gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiertem Aryl substituiertes  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $NH_2$ ,  $NHR^6$  oder  $NR^6R^7$  bedeuten, wobei  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiertes Aryl, gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiertes Heteroaryl bedeuten, oder  $R^6$  und  $R^7$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Thiazolin-, Thiazolidin-, Oxazolin-, Oxazolidin- oder Morpholinring bedeuten, welcher gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiert sein kann; oder
- (c) eine Gruppe der Formel

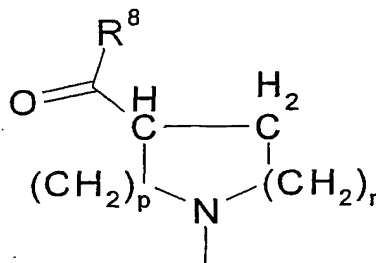


(A)

bedeutet, in welcher  $m$  die Zahl 1 oder 2 bedeutet und in welcher eine der Methylengruppen mit einem Hydroxyl-

, Carboxyl- oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest oder einem mit gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiertem Aryl substituierten (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest substituiert sein kann und R<sup>8</sup> eine der oben unter (a) und (b) angegebenen Bedeutungen von R<sup>1</sup> hat, wobei in 2,3- oder 3,4-Stellung, bezogen auf das Stickstoffatom, gegebenenfalls ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring ankondensiert ist; oder

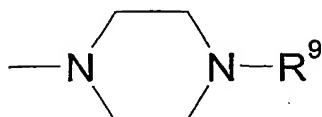
(d) eine Gruppe der Formel



(B)

bedeutet, in welcher p und r unabhängig voneinander 1 oder 2 sind und in welcher eine der Methylengruppen mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl- oder einem mit gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiertem Aryl substituierten (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest substituiert sein kann und R<sup>8</sup> eine der oben unter (a) und (b) angegebenen Bedeutungen von R<sup>1</sup> hat, wobei in 2,3- oder 3,4-Stellung, bezogen auf das Stickstoffatom, gegebenenfalls ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring ankondensiert ist; oder

- (e) eine Piperidylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls in einer der Stellungen 2, 3 und 4 mit einem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl-, einem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy carbonyl-, einem (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder einem Hydroxylrest substituiert ist, wobei in 2,3- oder 3,4-Stellung, bezogen auf das Stickstoffatom, gegebenenfalls ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring ankondensiert ist; oder
- (f) eine Gruppe der Formel



(C)

bedeutet, worin R<sup>9</sup> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, Formyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylcarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynylcarbonyl, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy carbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyloxycarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyloxycarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkylcarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyloxycarbonyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Heterocyclyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Heterocyclylcarbonyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Heterocyclyloxycarbonyl mit jeweils 1 bis 3 Heteroatomen; Aryl, Arylcarbonyl, Aryloxycarbonyl; Heteroaryl, Heteroarylcarbonyl, Heteroaryloxycarbonyl, mit jeweils 1 bis 3 Heteroatomen; einen Carbonsäureamidrest der Formel -CON(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>) oder einen Thiocarbonsäureamidrest der Formel -CSN(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>) bedeutet, in welchen R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Aryl,

oder Heteroaryl bedeuten oder  $R^4$  und  $R^5$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bedeuten, der 1 bis 2 weitere Heteroatome (N, O, S) enthalten kann und der gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiert sein kann oder einen  $\text{SO}_2\text{Y}$ -Rest bedeutet, in welchem Y  $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -Alkyl,  $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ -Alkenyl,  $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ -Alkynyl,  $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryloxy oder  $\text{N}(\text{R}^4\text{R}^5)$  bedeutet; wobei alle Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylreste der Alkyl-, Alkenyl bzw Alkynyl enthaltenden Gruppen 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiert und alle Cycloalkyl-, Heterocyclyl-, Aryl- und Heteroarylreste der Cycloalkyl, Heterocyclyl, Aryl bzw Heteroaryl enthaltenden Gruppen 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiert sein können;

$R^2$  einen gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituierten Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Campherrest bedeutet; und

$R^3$  Wasserstoff, Amino oder Hydroxy bedeutet;

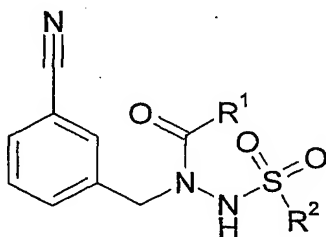
wobei diese Verbindungen sowohl als freie Basen als auch als Salze mit Mineralsäuren oder als Salze mit organischen Säuren vorliegen können.

In der Regel liegen die Verbindungen der Formel I als Salze mit Mineralsäuren, bevorzugt als Hydrochloride, oder als Salze mit organischen Säuren vor.



Die Verbindungen der Formel I und deren Salze können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man

- (a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^3$  Wasserstoff oder Amino bedeutet, eine Cyanoverbindung der Formel



10

worin  $R^1$  und  $R^2$  obige Bedeutung besitzen, durch Addition von  $H_2S$  an die Cyangruppe in das entsprechende Thioamid überführt, aus welcher durch S-Alkylierung ein Thioimidoester erhalten wird, welcher anschliessend durch Behandlung mit Ammoniak oder Hydrazin oder einem Salz davon in die Amidino- bzw. Amidrazonverbindung übergeführt wird; oder

- (b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^3$  Wasserstoff oder Amino bedeutet, eine Cyanoverbindung der Formel 10 durch saure Alkoholyse in ein Säureadditionssalz des entsprechenden Imidoesters überführt, dessen Umsetzung mit Ammoniak oder Hydrazin zur Amidino- bzw. Amidrazonverbindung führt; oder

- (c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^3$  Wasserstoff bedeutet, eine Verbindung der Formel I, worin  $R^3$  OH bedeutet, oder eine entsprechende Alkanoyloxyverbindung, reduziert; oder

- (d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^3$  OH oder  $NH_2$  bedeutet, eine Cyanoverbindung der Formel 10 mittels Hydroxylamin oder Hydrazin in die entsprechende Hydroxyamidin- bzw. Amidrazonverbindung überführt; und
- (e) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Säureadditionssalz überführt und/oder ein erhaltenes Säureadditionssalz in die entsprechende Verbindung der Formel I oder in ein anderes Säureadditionssalz überführt.

Die Ausgangsprodukte der oben definierten Formel 10 sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Der Ausdruck "Alkyl", für sich allein genommen oder als Strukturelement für Alkyl enthaltende Gruppen, bezeichnet gesättigte Kohlenwasserstoffreste, welche geradkettig oder verzweigt sein können. Der Ausdruck "Cycloalkyl", ebenfalls für sich allein genommen oder als Strukturelement für Cycloalkyl enthaltende Gruppen, bezeichnet zyklische gesättigte Kohlenwasserstoffreste. Die Ausdrücke "Alkenyl" und "Alkinyl", wiederum für sich allein genommen oder als Strukturelemente für Alkenyl bzw. Alkinyl enthaltende Gruppen, bezeichnen geradkettige oder verzweigte, mindestens eine C-C-Doppel- bzw. -Dreifachbindung enthaltende Kohlenwasserstoffreste. Die Ausdrücke "Alkoxy" und "Cycloalkoxy" bezeichnen über eine Sauerstoffgruppe verknüpfte Alkyl- bzw. Cycloalkylgruppen im Sinne der obigen Definitionen von "Alkyl" bzw. "Cycloalkyl".

Beispiele für Alkyl - als Gruppe per se und als Strukturelement für Alkyl enthaltende Gruppen - sind Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl und n-Octyl als unverzweigte und Isopropyl, tert. Butyl, Isobutyl, sec. Butyl und Isoamyl als verzweigte Reste. Bevorzugt sind Methyl und Ethyl. Beispiele für

Cycloalkyl - als Gruppe per se und als Strukturelement für Cycloalkyl enthaltende Gruppen - sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispiele für Alkenyl - als Gruppe per se und als Strukturelement für Alkenyl enthaltende Gruppen - sind unter anderem Vinyl, 1-Methylvinyl, Allyl, 1-Butenyl und 2-Hexenyl als unverzweigte und Isopropenyl als verzweigte Reste. Beispiele für Alkynyl - als Gruppe per se und als Strukturelement für Alkynyl enthaltende Gruppen - sind Propargyl, 2-Butinyl oder 5-Hexinyl als unverzweigte und 2-Ethinylpropyl oder 2-Propargylisopropyl als verzweigte Reste.

Der Ausdruck "Aryl" bezeichnet ein- zwei- oder mehrkernige aromatische Kohlenwasserstoffreste, beispielsweise Phenyl oder Naphthyl, bevorzugt Phenyl.

Der Ausdruck "Heteroaryl", für sich allein oder als Strukturelement für Heteroaryl enthaltende Gruppen, bezeichnet 5- bis 11-gliedrige aromatische Systeme bestehend aus einem oder zwei Ringen, in denen 1 bis 3 Glieder Heteroatome sind, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff. 1 bis 2 Benzolringe können an den Heterocyclus ankondensiert sein. Beispiele sind Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1,3,5-Triazinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Phthalazinyl, Pyrrolyl, Pyrazolinyl, Imidazolinyl, 1,2,4-Triazolinyl, Tetrazolinyl, Furyl, Thienyl, Oxazolinyl, Thiazolinyl, Isothiazolinyl, Benzoxazolyl, Benzothienyl, Indolyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Benzotriazolyl und Benzothiazolyl, wobei die Verknüpfung entweder am Heteroteil oder am Benzoteil und bei den  $\pi$ -Überschussheteroaromaten über den Stickstoff oder über einen beliebigen Kohlenstoff erfolgen kann.

Der Ausdruck "Heterocyclyl", für sich allein und als Strukturelement für Heterocyclyl enthaltende Gruppen, bezeichnet

einen 3- bis 8-gliedrigen, 1 bis 3 Heteroatome (ausgewählt aus O, S und N) enthaltenden nicht aromatischen Ring, an den ein Benzolring ankondensiert sein kann. Beispiele sind Oxiranyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepinyl, Oxazolidinyl, Oxazoliny, Thiazolidinyl, Thiazoliny und 1,2,3,4-Tetrahydrochinoliny.

Substituenten der gegebenenfalls substituierten Aryl- und Heteroarylgruppen sind z.B. Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkiny, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyloxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl, CN, OCN, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, Aminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfoxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, ggf. substituiertes Benzyl, ggf. substituiertes Phenyl, ggf. substituiertes Phenoxy oder ggf. substituiertes Phenylcarbonyl, wobei die oben erwähnten aromatischen Ringe substituiert sein können mit 1 bis 3 identischen oder unterschiedlichen Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkoxy, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonyl.

Substituenten der ggf. substituierten, durch NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> und NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> gebildeten 5- bis 7-gliedrigen Ringe und der Heterocyclylgruppen sind z.B. Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, CN, OCN, Nitro, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfoxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, ggf. substituiertes Benzyl, ggf. substituiertes Phenyl oder ggf. substituiertes Phenoxy, wobei die oben erwähnten aromatischen Ringe substituiert sein können mit 1 bis 3 identischen oder unterschiedlichen Substituenten,

ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Cyano, Nitro, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkoxy, Hydroxy, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylamino und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl.

Substituenten der ggf. substituierten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyreste und der diese Reste enthaltenden Gruppen sind beispielsweise Halogen, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Halogen-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl und Cyano.

Der am heterocyclischen Rest der Formel (A) oder (B) oder am Piperidinrest gegebenenfalls ankondensierte weitere Ring ist vorzugsweise ein Benzol- oder Cyclohexanring.

Halogen ist Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Fluor und Chlor. Halogenalkyl- und Halogenalkoxyreste, welche durch mehr als ein Halogenatom substituiert sind, können identische oder unterschiedliche Halogenatome tragen.

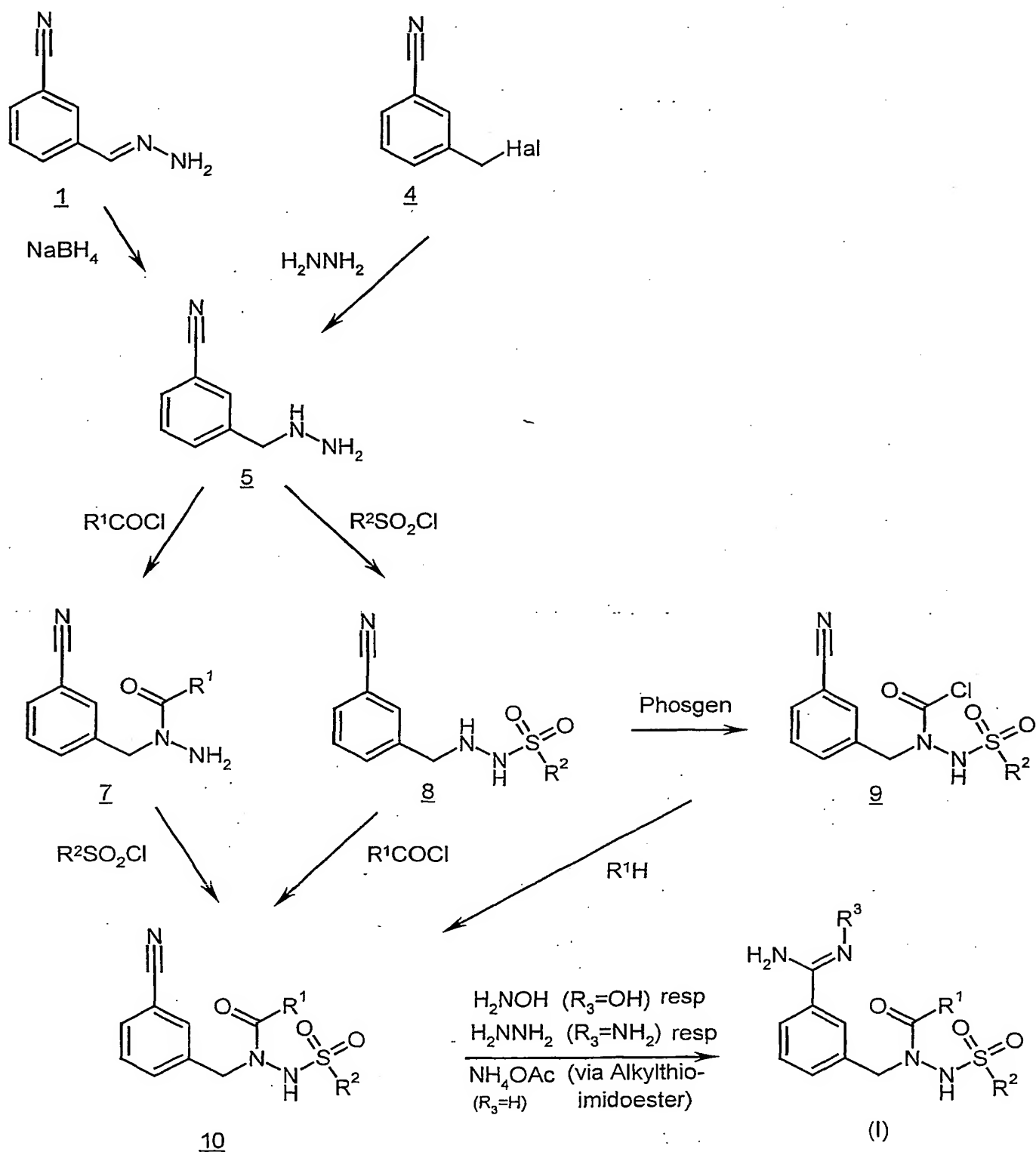
Unter den Verbindungen der Formel I sind diejenigen bevorzugt, worin R<sup>1</sup> OH, gegebenenfalls mit Aryl substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyloxy oder eine Gruppe der Formel -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (B) oder (C) bedeutet. Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> eine Gruppe der Formel (C) bedeutet, worin R<sup>9</sup> Formyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylcarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinylnylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyloxycarbonyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinyloxycarbonyl oder einen Carbonsäureamidrest der Formel -CON(R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>) bedeutet, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> je Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinylnyl bedeuten, insbesondere solche, worin R<sup>9</sup> Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Benzyloxy carbonyl, Dimethylaminocarbonyl oder Acetyl bedeutet.

$R^2$  bedeutet beispielsweise Phenyl, 4-Tolyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl, 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl, 2,2-Dimethyl-6-methoxychromanyl, 2,2,5,7,8-Pentamethylchromanyl, Anthrachinonyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 5-(Dimethylamino)-naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl, oder einen Campherrest, vorzugsweise 2,4,6-Triisopropylphenyl.

$R^3$  bedeutet vorzugsweise Wasserstoff.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I und der hierfür benötigten Ausgangsprodukte der Formel 10 wird in dem nachstehenden Schema 1 näher erläutert.

Schema 1: Herstellung der Verbindungen der Formel (I)



(I)

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Amidinstruktur ( $R^3 = H$ ) sind aus den Cyanoverbindungen 10 in an sich bekannter Weise erhältlich, wobei in der Regel durch Addition von  $H_2S$  an die Cyangruppe zunächst die entsprechenden Thioamide erhalten werden, die durch S-Alkylierung, z.B. S-Methylierung mit Methyljodid, in die entsprechenden Thioimidoester und anschliessend durch Behandlung mit Ammoniak oder einem Salz davon, z.B. mit Ammoniumacetat in alkoholischer Lösung, in die entsprechenden Amidinoverbindungen übergeführt werden (vgl. z.B. WO 94/18185, S. 23f; WO 00/17158, S. 5ff). Ausserdem können gegebenenfalls aus den Cyanoverbindungen der Formel 10 durch saure Alkoholyse, z.B. mit Methanol oder Ethanol in Gegenwart von HCl-Gas und in bestimmten Fällen eines inerten Lösungsmittels, die entsprechenden Imidoestersalze, z.B. also die Imidoesterhydrochloride, hergestellt werden, deren Umsetzung mit Ammoniak, z.B. in alkoholischer Lösung, zu den entsprechenden Amidinoverbindungen führt. Weiterhin lassen sich diese Amidinoverbindungen durch Reduktion, beispielsweise durch Palladium-katalysierte Hydrierung, der entsprechenden Hydroxyamidinverbindungen (Formel I,  $R^3 = OH$ ) oder deren acylierten Derivate, wie zum Beispiel der entsprechenden Acetyloxyamidinverbindungen, erhalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Hydroxyamidinstruktur ( $R^3 = OH$ ) sind aus den Cyanoverbindungen der Formel 10 mittels Hydroxylamin, z.B. durch Umsetzung mit einer alkoholischen Hydroxylamin-Lösung, zugänglich (vgl. z.B. WO 00/61577, S. 36).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Amidrazonstruktur ( $R^3 = NH_2$ ) sind aus den Cyanverbindungen über die Thioimidoester oder die Imidoester, wie oben erwähnt, oder



direkt durch Reaktion mit einer alkoholischen Hydrazin-Lösung zugänglich (vgl. z.B. Pavlov, P. A.; Kul'nevich, V. G; Khim. Geterotsikl. Soedin. (1986), (2), 181-186).

Eine Cyanoverbindung der Formel 10 lässt sich herstellen, indem

- (aa) ein Hydrazid der Formel 7 mit einem Sulfochlorid der allgemeinen Formel  $R^2SO_2Cl$  oder einem Sulfonsäureanhydrid der allgemeinen Formel  $(R^2SO_2)_2O$ , worin  $R^2$  die eingangs genannte Bedeutung hat, zur Reaktion gebracht wird; oder
- (bb) ein Sulfonylhydrazid der Formel 8 mit einem Säurechlorid der allgemeinen Formel  $R^1COCl$  oder einem Anhydrid der allgemeinen Formel  $(R^1CO)_2O$ , worin  $R^1$  die eingangs genannte Bedeutungen hat, umgesetzt wird; oder
- (cc) ein Sulfonyl-chlorcarbonyl-hydrazid der Formel 9 mit einem Nukleophil der allgemeinen Formel  $R^1H$ , worin  $R^1$  die eingangs genannte Bedeutung hat, umgesetzt wird.

Die obigen Reaktionstypen (aa) bis (cc) sind an sich bekannt, und die Cyanoverbindung 10 lässt sich analog dazu herstellen.

Ein Sulfonyl-chlorcarbonyl-hydrazid der Formel 9 kann hergestellt werden, indem ein Sulfonylhydrazid der Formel 8 mit Phosgen, Diphosgen oder Triphosgen zur Reaktion gebracht wird, z.B. in Analogie zu der in J. Org. Chem. 41, 3763 (1976) beschriebenen Methode.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln 7 und 8 lassen sich, wie in Schema 1 gezeigt, nach an sich bekannten Wegen und Methoden synthetisieren.

Die erfindungsgemässen Urokinaseinhibitoren eignen sich zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe oder für diagnostische Zwecke. Sie können zu Arzneimitteln, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein Salz davon und gegebenenfalls mindestens

einen für ein Arzneimittel geeigneten Hilfsstoff, bzw. zu diagnostischen Mitteln, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein Salz davon und gegebenenfalls mindestens einen für ein diagnostisches Mittel geeigneten Hilfsstoff, verarbeitet werden. Die Verbindungen der Formel I oder deren Salze bzw. die sie enthaltenden Mittel können für die Diagnostik, Therapie und Prävention von Urokinase- oder Urokinaserezeptor-assoziierten Krankheiten verwendet werden, so für die Tumorbekämpfung, denn sie sind in der Lage, hocheffizient das Wachstum und/oder die Ausbreitung von malignen Tumoren zu hemmen, z.B. die Tumorausbreitung beim Pankreaskarzinom, das Tumorstadium des Mammakarzinoms sowie die Metastasierung von Tumoren. Insbesondere eignen sie sich für die Bekämpfung von Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen und der Metastasenbildung, sowie für die Bekämpfung von Pemphigus vulgaris.

Die erwähnten Mittel können eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I oder Salze davon in Kombination mit mindestens einer weiteren pharmakologisch wirksamen Substanz enthalten, z.B. mit mindestens einer Radiomarkierung und/oder mindestens einer zytotoxischen Substanz.

Bei den Arzneimitteln, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein Salz davon, handelt es sich um oral, topisch, rektal oder parenteral, z.B. subkutan oder intravenös, verabreichbare Arzneimittel. Diese Arzneimittel können in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen, Pflastern oder anderen transdermalen Systemen vorliegt.

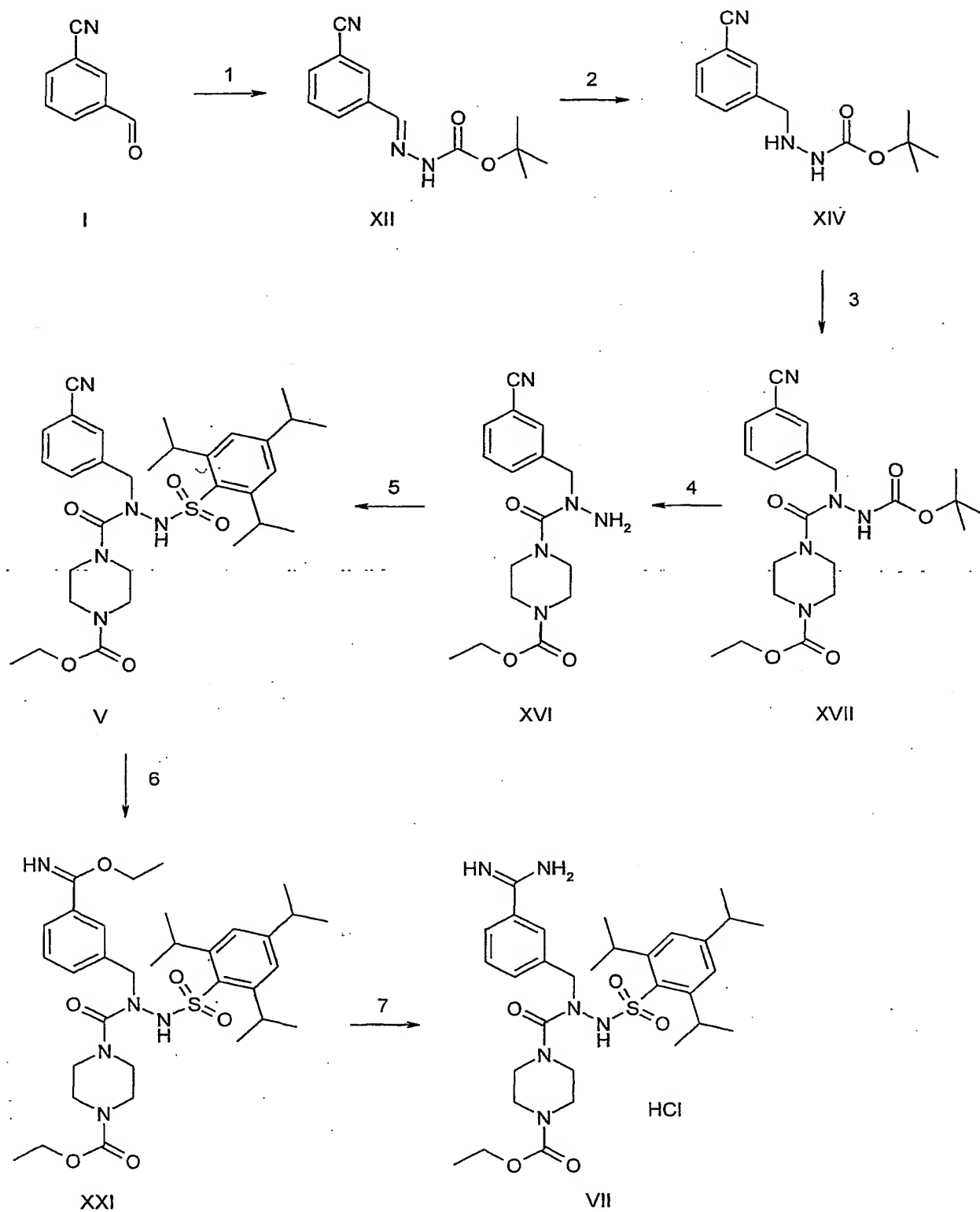
Die erfindungsgemässen Verbindungen und Salze können gegebenenfalls zusammen mit anderen Antitumormitteln oder mit anderen Behandlungsarten, z.B. Bestrahlung oder chirurgischen Eingriffen, eingesetzt werden.

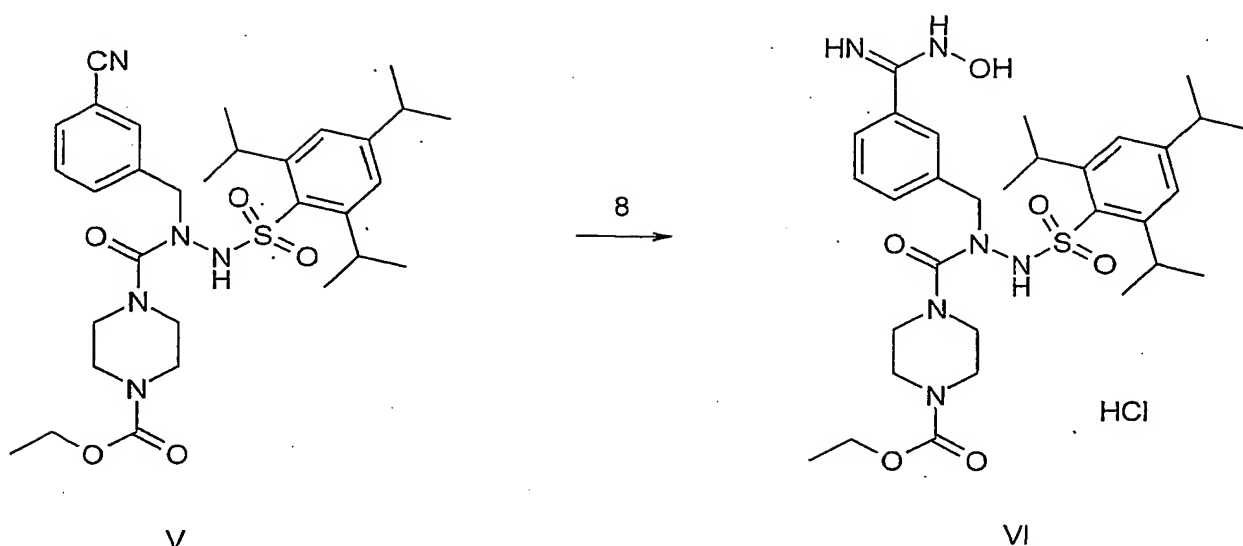
Bemerkenswert ist, dass die erfindungsgemässen Verbindungen und Salze die Blutgerinnung nur geringfügig beeinflussen, da sie für eine effektive Hemmung von Thrombin und Faktor Xa zu hohe  $K_i$ -Werte haben.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher illustrieren, ihren Umfang jedoch in keiner Weise beschränken.

Herstellungsbeispiele

## Schema 2:





Die Verbindungen gemäss Schema 2 wurden wie folgt hergestellt:

3-Cyanobenzaldehyd-(1,1-dimethyl)-ethoxycarbonyl-hydrazon XII: 1 mmol 3-Cyanobenzaldehyd und 1mmol t-Butylcarbazat werden in 2.5 ml Essigester zum Rückfluss erhitzt. Die entstandene Suspension wird auf 0°C gekühlt, und der Festkörper abfiltriert. Die Mutterlauge wird aufkonzentriert, und die entstandenen Kristalle werden erneut abfiltriert. Ausbeute 74%.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, dmso): 1.48 (s, 9H), 7.62 (t, 1H), 7.83 (dt, 1H), 7.95 (dt, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.5 (breit, 1H).  
<sup>13</sup>C-NMR: 28.5 (3C), 80.1, 112.3, 118.8, 130.34 (2), 130.36, 130.8, 132.9, 136.3, 152.6.

1-(3-Cyanobenzyl)-2-[(1,1-dimethyl)-ethoxycarbonyl]-hydrazin XIV: 1g XII wird in 10 ml Ethanol mit 0.1 mol% Pd/C bei Raumtemperatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über eine Nutsche mit Celite abfiltriert, und der Filterkuchen wird mit Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt, und der Rückstand wird getrocknet. Ausbeute: 98%.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, dmso): 1.39 (s, 9H), 3.95 (s, 2H), 5.10 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.64 (dt, 1H), 7.71 (dt, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.5 (breit, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR: 28.5 (3C), 46.0, 78.7, 111.4, 119.4, 129.5 (2C), 130.8 (2C), 144.6, 152.6.

1-Ethoxycarbonyl-4-[1-(3-cyanobenzyl)-2-((1,1-dimethyl)-ethoxycarbonyl)-1-hydrazino-carbonyl]-piperazin XVII: Zu einer Lösung von 1 mmol Triphosgen in 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 2 mmol XIV und 3 mmol Diisopropylethylamin (DIPEA) in 4 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft. Nach 15 Minuten wird eine Lösung von 2 mmol Piperazin-1-carbonsäureethylester und 3 mmol DIPEA in 4 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft. Das Gemisch wird 1 Stunde gerührt, mit 10 %iger Zitronensäure und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und anschliessend eingengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Kieselgel, Essigester/Hexan 2:3) gereinigt.  $^1\text{H}$ -NMR (500 Mhz, dmso): 1.15 (t, 3H), 1.32 (s, 9H), 3.2-3.4 (m, br, 9H), 4.05 (q, 2H), 4.3-4.4 (br, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.75 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$ -NMR: 14.9, 28.3 (3C), 40.7, 45.6 (2C), 53.7 (2C), 61.2, 89.0, 111.2, 119.2, 130.0, 131.5, 132.2, 133.6, 155.0, 157.6, 165.5. MS (ESI): 432.5 [ $\text{M}^+$  + H], 376, 332, 185, 159.

1-Ethoxycarbonyl-4-[1-(3-cyanobenzyl)-1-hydrazino]-carbonyl-piperazin XVI: 1 g XVII wird in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und bei 0 °C mit 3 ml Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 10 %iger Zitronensäure extrahiert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung basisch gestellt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organische Phase wird eingengt, und der Rückstand wird am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 82%.  $^1\text{H}$ -NMR (500 Mhz, dmso): 1.19 (t, 3H), 3.0-3.5 (m, br, 10H), 4.05 (q, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.75 (d, 1H).

$^{13}\text{C}$ -NMR: 14.9, 40.7, 45.9 (2C), 56.0 (2C), 61.2, 111.4, 119.3, 129.6, 131.2, 132.4, 133.9, 155.0, 163.5, 169.1, 176.6.

MS (ESI): 332.4 [ $\text{M}^+$  + H], 185, 159, 142, 101.

1-Ethoxycarbonyl-4-[1-(3-cyanobenzyl)-2-(2,4,6-triisopropylphenylsulfonyl)-1-hydrazino-carbonyl]-piperazin V: 1 mmol XVI wird in 4 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 1.5 mmol Triisopropylphenylsulfonylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zum Rückfluss erhitzt, mit 3.5 mmol DIPEA versetzt und 48 Stunden bei Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 %iger Zitronensäure gewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Kieselgel, Essigester/Hexan 1:3) gereinigt.  $^1\text{H}$ -NMR (500 Mhz, dmso): 1.2-1.4 (m, 21H), 2.9 (m, 1H), 3.0-3.5 (m, 10H), 3.9 (m, 2H), 4.1 (q, 2H), 4.5 (br, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.71 (dt, 1H). MS (ESI): 598.6 [ $\text{M}^+$  + H], 330, 251, 233, 185, 159.

1-Ethoxycarbonyl-4-[1-(3-(ethoxy-imino-methyl)-benzyl)-2-(2,4,6-triisopropylphenylsulfonyl)-1-hydrazino-carbonyl]-piperazin XXI: Salzsäure-Gas wird für 30 Minuten durch eine gekühlte Lösung von 1 mmol V in 30 ml Ethanol geleitet. Die Lösung wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend eingedampft. Ausbeute: 100%. MS (ESI): 644.6 [ $\text{M}^+$  + H], 481, 348, 163.

1-Ethoxycarbonyl-4-[1-(3-(amino-imino-methyl)-benzyl)-2-(2,4,6-triisopropylphenylsulfonyl)-1-hydrazino-carbonyl]-piperazin hydrochlorid VII: 1 mmol XXI wird in 15 ml Ethanol gelöst, mit 3 mmol  $\text{NH}_4\text{OAc}$  versetzt und 4 h bei 60 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, und das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC ( $\text{H}_2\text{O}$ , Acetonitril) gereinigt. Ausbeute: 47%.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, dmsO): 1.1-1.3 (m, 21H), 2.91 (qq, 1H), 3.0-3.4 (m, 10H), 3.99 (qq, 2H), 4.04 (q, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.56 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ : 28.5, 23.8 (4C), 25.5 (2C), 29.7, 33.8 (2C), 45.3, 56.4 (2C), 56.7 (2C), 61.2, 124.0 (2C), 126.0, 127.6, 128.0, 129.3, 133.0, 133.8, 137.3, 150.6 (2C), 155.4, 154.9, 160.8, 165.9.

MS (ESI): 615.6 [ $\text{M}^+$  + H, freie Base].

1-Ethoxycarbonyl-4-[1-(3-(amino-hydroxyimino-methyl)-benzyl)-2-(2,4,6-triisopropylphenylsulfonyl)-1-hydrazino-carbonyl]-piperazin hydrochlorid VI: 1 mmol V wird in 30 ml Ethanol gelöst, mit 5 mmol Hydroxylamin-hydrochlorid und 2 ml 10 %  $\text{NaCO}_3$  versetzt und 2 Stunden bei Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird abgedampft. Der Rückstand wird in 70 ml EtOAc gelöst und mit 60 ml Wasser und 50 ml 1N HCl gewaschen. Das Rohprodukt wird mittels präparativer HPLC ( $\text{H}_2\text{O}$ , Acetonitril) gereinigt.

Ausbeute: 60%.

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, dmsO): 1.2-1.4 (m, 21H), 2.9 (m, 1H), 3.0-3.5 (m, 10H), 3.9-4.1 (m, 4H), 4.4 (br, 1H), 7.05 (m, 3H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 9.3 (s, 1H).

MS (ESI): 631.6 [ $\text{M}^+$  + H], 335, 150.

Nach den oben erwähnten Methoden können die in Tabelle 1 aufgelisteten Verbindungen hergestellt werden.

Tabelle 1

Nr.	$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$
1.	4-Formylpiperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
2.	4-Acetylpiperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
3.	4-Propionylpiperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H



4.	4-Methoxycarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
5.	4-Ethoxycarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
6.	4-Propoxycarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
7.	4-(n-Butoxy)-carbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
8.	4-Allyloxycarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
9.	4-Propargyloxycarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
10.	4-Aminocarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
11.	4-Ethylaminocarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
12.	4-Dimethylaminocarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
13.	4-Diethylaminocarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
14.	4-Benzylloxycarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	H
15.	4-Ethoxycarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Trimethylphenyl	H
16.	4-Ethoxycarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	OH
17.	4-Acetylpiperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	OH
18.	4-Ethoxycarbonyl-piperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	NH <sub>2</sub>
19.	4-Acetylpiperazinyl	2,4,6-Triisopropylphenyl	NH <sub>2</sub>

Bestimmung der Urokinase-Hemmwirkung

Zur Bestimmung der Inhibitoraktivität werden 200 µl Tris-Puffer (0.05 mol/l, den Inhibitor enthaltend, 0.154 mol/l NaCl, 5% Ethanol, pH 8.0), 25 µl Substrat (Pefachrome UK oder Bz-βAla-Gly-Arg-pNA in H<sub>2</sub>O; Pentapharm Ltd., Basel, Schweiz) und 50 µl sc-Urokinase (Ribosepharm GmbH, Haan, Deutschland) bei 25°C inkubiert. Nach 3 min wird die Reaktion durch Zugabe von 25 µl Essigsäure (50%) unterbrochen und die Absorption bei 405 nm mittels Microplate Reader (MR 50001 Dynatech, Denkendorf, Deutschland) bestimmt. Die K<sub>i</sub>-Werte werden nach Dixon durch lineare Regression mittels eines Computerprogramms ermittelt. Die K<sub>i</sub>-Werte sind das Mittel aus mindestens 3 Bestimmungen.

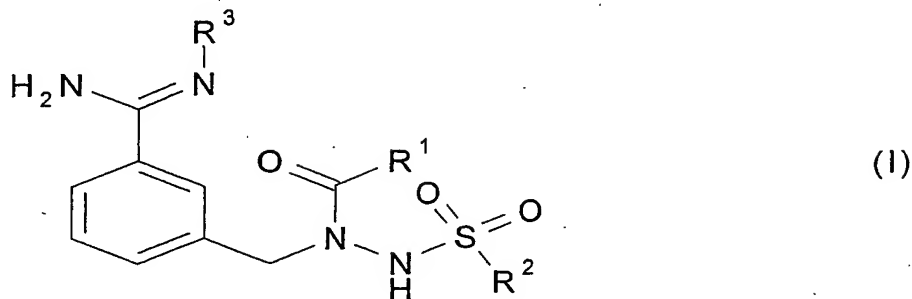
Nach der oben erwähnten Methode können die in Tabelle 2 erwähnten K<sub>i</sub>-Werte ermittelt werden.

Tabelle 2

Verbindung von Beispiel	K <sub>i</sub> in µMol/l
5	0.67 ± 0.18
18	25.6 ± 9.5

PATENTANSPRÜCHE

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

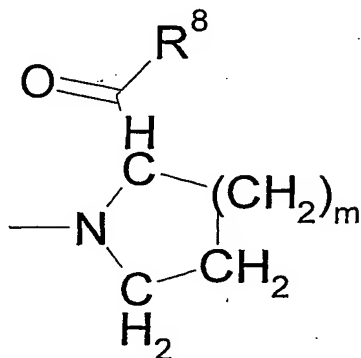


die bezüglich  $R^1$  als Racemate sowie als L- bzw. D-konfigurierte Verbindungen und als E/Z-Gemische sowie als E- bzw. Z-Isomere vorliegen und in denen

- $R^1$  (a) OH oder gegebenenfalls mit Aryl substituiertes  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyloxy bedeutet; oder
- (b) eine Gruppe der Formel  $-N(R^4R^5)$  bedeutet, in welcher  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, mit gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiertem Aryl substituiertes  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $NH_2$ ,  $NHR^6$  oder  $NR^6R^7$  bedeuten, wobei  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig voneinander  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiertes Aryl, gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiertes Heteroaryl bedeuten, oder  $R^6$  und  $R^7$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Thiazolin-, Thiazolidin-, Oxazolin-, Oxazolidin- oder Morpholinring bedeuten, welcher

gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiert sein kann; oder

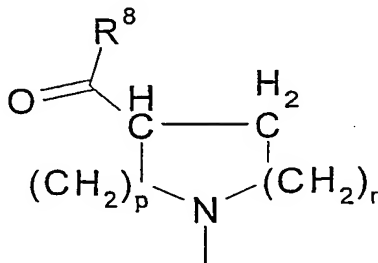
(c) eine Gruppe der Formel



(A)

bedeutet, in welcher m die Zahl 1 oder 2 bedeutet und in welcher eine der Methylengruppen mit einem Hydroxyl-, Carboxyl- oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest oder einem mit gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiertem Aryl substituierten (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest substituiert sein kann und R<sup>8</sup> eine der oben unter (a) und (b) angegebenen Bedeutungen von R<sup>1</sup> hat, wobei in 2,3- oder 3,4-Stellung, bezogen auf das Stickstoffatom, gegebenenfalls ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring ankondensiert ist; oder

(d) eine Gruppe der Formel

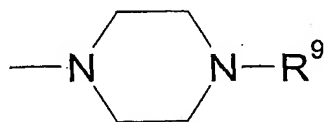


(B)

bedeutet, in welcher p und r unabhängig voneinander 1 oder 2 sind und in welcher eine der Methylengruppen mit einem Hydroxyl-, Carboxyl-, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl- oder einem mit gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiertem Aryl substituierten (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest substituiert sein kann und R<sup>8</sup> eine der oben unter (a) und (b) angegebenen Bedeutungen von R<sup>1</sup> hat, wobei in 2,3- oder 3,4-Stellung, bezogen auf das Stickstoffatom, gegebenenfalls ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring ankondensiert ist; oder

- (e) eine Piperidylgruppe bedeutet, die gegebenenfalls in einer der Stellungen 2, 3 und 4 mit einem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl-, einem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy-carbonyl-, einem (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder einem Hydroxylrest substituiert ist, wobei in 2,3- oder 3,4-Stellung, bezogen auf das Stickstoffatom, gegebenenfalls ein weiterer aromatischer oder cycloaliphatischer Ring ankondensiert ist; oder

- (f) eine Gruppe der Formel



(C)

bedeutet, worin  $R^9$  H,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkinyl, Formyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkylcarbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenylcarbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkinylcarbonyl, Cyano,  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy carbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyloxy carbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkinyloxy carbonyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkylcarbonyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyloxy carbonyl;  $(C_3-C_8)$ -Heterocyclyl,  $(C_3-C_8)$ -Heterocyclylcarbonyl,  $(C_3-C_8)$ -Heterocyclyloxy carbonyl mit jeweils 1 bis 3 Heteroatomen; Aryl, Arylcarbonyl, Aryloxy carbonyl; Heteroaryl, Heteroarylcarbonyl, Heteroaryloxy carbonyl, mit jeweils 1 bis 3 Heteroatomen; einen Carbonsäureamidrest der Formel  $-CON(R^4R^5)$  oder einen Thiocarbonsäureamidrest der Formel  $-CSN(R^4R^5)$  bedeutet, in welchen  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkinyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, Aryl, oder Heteroaryl bedeuten oder  $R^4$  und  $R^5$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bedeuten, der 1 bis 2 weitere Heteroatome (N, O, S) enthalten kann und der gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiert sein kann oder einen  $-SO_2Y$ -Rest bedeutet, in welchem Y  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkinyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aryloxy oder  $N(R^4R^5)$  bedeutet; wobei alle Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylreste der Alkyl-, Alkenyl bzw Alkinyl enthaltenden Gruppen 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiert und alle Cycloalkyl-, Heterocyclyl-, Aryl- und Heteroarylreste der Cycloalkyl-, Heterocyclyl, Aryl bzw Heteroaryl enthaltenden Gruppen 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituiert sein können;

$R^2$  einen gegebenenfalls 1- bis 3-fach identisch oder unterschiedlich substituierten Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Campherrest bedeutet; und

$R^3$  Wasserstoff, Amino oder Hydroxy bedeutet;

wobei diese Verbindungen sowohl als freie Basen als auch als Salze mit Mineralsäuren oder als Salze mit organischen Säuren vorliegen können.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin  $R^1$  OH, gegebenenfalls mit Aryl substituiertes  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyloxy oder eine Gruppe der Formel  $-NR^4R^5$ , (B) oder (C) bedeutet.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 2, worin  $R^1$  eine Gruppe der Formel (C) bedeutet, worin  $R^9$  Formyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkylcarbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenylcarbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkinylcarbonyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyloxycarbonyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkinyloxycarbonyl oder einen Carbonsäureamidrest der Formel  $-CON(R^4R^5)$  bedeutet, wobei  $R^4$  und  $R^5$  je Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl,  $(C_2-C_8)$ -Alkenyl oder  $(C_2-C_8)$ -Alkinyl bedeuten.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 3, worin  $R^9$  Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Dimethylaminocarbonyl oder Acetyl bedeutet.

5. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, worin  $R^2$  Phenyl, 4-Tolyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2,4,6-Triisopropylphenyl, 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl, 2,2-Dimethyl-6-methoxychromanyl, 2,2,5,7,8-Pentamethylchromanyl, Anthrachinonyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 5-(Dimethylamino)-naphthyl, Chinolyl, Isochinolyl, oder einen Campherrest bedeutet.

6. Verbindungen gemäss Anspruch 5, worin  $R^2$  2,4,6-Triisopropylphenyl bedeutet.

7. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, worin  $R^3$  Wasserstoff bedeutet.

8. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form von physiologisch verträglichen Säuresalzen vorliegen.

9. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe oder für diagnostische Zwecke.

10. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein Salz davon und gegebenenfalls mindestens einen für ein Arzneimittel geeigneten Hilfsstoff.

11. Diagnostisches Mittel, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 oder ein Salz davon und gegebenenfalls mindestens einen für ein diagnostisches Mittel geeigneten Hilfsstoff.

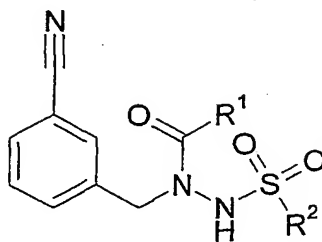
12. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Mittels für die Diagnostik, Therapie und Prävention von Urokinase- oder Urokinaserezeptor-assoziierten Krankheiten.

13. Verwendung nach Anspruch 12 zur Herstellung eines Mittels für die Tumorbekämpfung.



14. Verwendung nach Anspruch 13 zur Herstellung eines Mittels für die Bekämpfung von Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen und der Metastasenbildung.
15. Verwendung nach Anspruch 12 zur Herstellung eines Mittels für die Bekämpfung von Pemphigus vulgaris.
16. Mittel bzw. Verwendung nach einem der Ansprüche 10 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass man eine oder mehrere der Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 in Kombination mit mindestens einer weiteren pharmakologisch wirksamen Substanz einsetzt.
17. Mittel bzw. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass man eine oder mehrere der Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8 in Kombination mit mindestens einer Radiomarkierung und/oder mindestens einer zytotoxischen Substanz einsetzt.
18. Mittel bzw. Verwendung nach einem der Ansprüche 10 und 12 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um ein oral, topisch, rektal oder parenteral verabreichbares Arzneimittel handelt.
19. Mittel bzw. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen, Pflastern oder anderen transdermalen Systemen vorliegt.
20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der in Anspruch 1 definierten Formel I und von Säureadditionssalzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man
- (a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^3$

Wasserstoff oder Amino bedeutet, eine Cyanoverbindung der



10

Formel

worin  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, durch Addition von  $H_2S$  an die Cyangruppe in das entsprechende Thioamid überführt, aus welcher durch S-Alkylierung mit ein Thioimidoester erhalten wird, welcher anschliessend durch Behandlung mit Ammoniak oder Hydrazin oder einem Salz davon in die Amidino- bzw. Amidrazonverbindung übergeführt wird; oder

- (b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^3$  Wasserstoff oder Amino bedeutet, eine Cyanoverbindung der Formel 10 durch saure Alkoholyse in ein Säureadditionssalz des entsprechenden Imidoesters überführt, dessen Umsetzung mit Ammoniak oder Hydrazin zur Amidino- bzw. Amidrazonverbindung führt; oder
- (c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^3$  Wasserstoff bedeutet, eine Verbindung der Formel I, worin  $R^3$  OH bedeutet, oder eine entsprechende Alkanoyloxyverbindung, reduziert; oder
- (d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin  $R^3$  OH oder  $NH_2$  bedeutet, eine Cyanoverbindung der Formel 10 mittels Hydroxylamin oder Hydrazin in die entsprechende Hydroxyamidin- bzw. Amidrazonverbindung überführt; und

- (e) erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Säureadditionssalz überführt und/oder ein erhaltenes Säureadditionssalz in die entsprechende Verbindung der Formel I oder in ein anderes Säureadditionssalz überführt.

21. Verbindungen der in Anspruch 20 definierten Formel 10.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
26. September 2002 (26.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/074756 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 295/20, A61K 31/495, A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH02/00162

(22) Internationales Anmeldedatum:  
19. März 2002 (19.03.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
PCT/CH01/00178 21. März 2001 (21.03.2001) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): PENTAPHARM AG [CH/CH]; Engulgasse 109, CH-4052 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZIEGLER, Hugo [CH/CH]; Im Bohnacker 15, CH-4108 Witterswil (CH).

(74) Anwalt: BRAUN, André; Braun & Partner, Reusstrasse 22, CH-4054 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT (Gebrauchsmuster), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (Gebrauchsmuster), CZ, DE (Gebrauchsmuster), DE, DK (Gebrauchsmuster), DK, DM, DZ, EC, EE (Gebrauchsmuster), EE, ES, FI (Gebrauchsmuster), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (Gebrauchsmuster), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

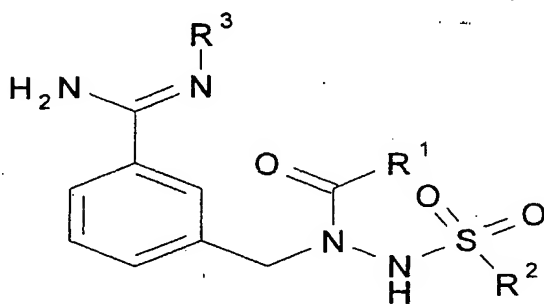
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: UROKINASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: UROKINASE-INHIBITOREN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the compounds of general formula (I), that are present with respect to R<sup>1</sup> as racemates as well as L- or D-configured compounds and as E/Z mixtures as well as E or Z isomers and in which the various symbols are defined as in the description and the claims, as well as to the salts thereof, for use as therapeutic agents and for diagnostic purposes. The inventive compounds can be processed to medicaments or to diagnostic agents that are used for the diagnosis, therapy and prevention of urokinase- or urokinase-receptor associated diseases, for example for the treatment of tumors. The compounds are highly efficient in inhibiting growth

and/or spread of malign tumors, for example tumor spread of pancreatic cancer, tumor growth of breast cancer and the formation of tumor metastases. The compounds of formula (I) and the salts thereof can be produced by conventional methods.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die bezüglich R<sup>1</sup> als Racemate sowie als L- bzw. D-konfigurierte Verbindungen und als E/Z-Gemische sowie als E- bzw. Z-Isomere vorliegen und in denen die verschiedenen Symbole die in der Beschreibung und den Ansprüchen definierten Bedeutungen haben, und Salze davon eignen sich zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe und für diagnostische Zwecke. Sie können zu Arzneimitteln oder zu Diagnosemitteln verarbeitet werden, die zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Urokinase- oder Urokinaserezeptor-assoziierten Krankheiten verwendet werden können, so für die Tumorbekämpfung, denn sie sind in der Lage, hocheffizient das Wachstum und/oder die Ausbreitung von malignen Tumoren zu hemmen, z.B. die Tumorausbreitung beim Pankreaskarzinom, das Tumorwachstum des Mammakarzinoms sowie die Metastasierung von Tumoren. Die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

WO 02/074756 A3



(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 12. Dezember 2002

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Classification No  
PCT/CH 02/00162

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/20 A61K31/495 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	A ZEGA ET AL: "Novel Thrombin inhibitors with azaphenylalanine scaffold" PHARMAZIE., vol. 56, 1 September 2001 (2001-09-01), pages 683-685, XP002215735 VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN., DD ISSN: 0031-7144 the whole document	1-21
A	WO 96 05189 A (PENTAPHARM AG ; WIKSTROEM PETER (CH); STUERZEBECHER JOERG (DE); VIE) 22 February 1996 (1996-02-22) page 3, line 6 -page 5, paragraph 3 -/-	1-21



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 October 2002

Date of mailing of the international search report

21/10/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

O'Sullivan, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/CH 02/00162

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 17158 A (PENTAPHARM AG ; WIKSTROEM PETER (CH); VIEWEG HELMUT (DE)) 30 March 2000 (2000-03-30) claim 1	1-21
A	SANGSOO K ET AL: "Rational design of selective thrombin inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 7, 8 April 1997 (1997-04-08), pages 769-774, XP004136127 ISSN: 0960-894X figures 2,3	1-21
A	YEONG S O ET AL: "Discovery of LB30057, a benzamidrazone-based selective oral thrombin inhibitor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 8, no. 6, 17 March 1998 (1998-03-17), pages 631-634, XP004136935 ISSN: 0960-894X figure 1	1-21
A	ZEGA A ET AL: "Design and structure-activity relationship of thrombin inhibitors with an azaphenylalanine scaffold: potency and selectivity enhancements via P2 optimization" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, no. 9, 2001, pages 2745-2756, XP002196794 ISSN: 0968-0896 figure 1	1-21
A	JÖRG STÜRZEBECKER ET AL: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Potent Thrombin Inhibitors: Piperazides of Amidinophenylalanine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 19, no. 40, 12 September 1997 (1997-09-12), pages 3091-3099, XP002077904 ISSN: 0022-2623 tables 1-3	1-21

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH 02/00162

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>STURZEBECKER J ET AL: "3-Amidinophenylalanine-based Inhibitors of Urokinase" BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 21, 1 November 1999 (1999-11-01), pages 3147-3152, XP004181024 ISSN: 0960-894X table 1</p>	1-21



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 02/00162

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9605189	A	22-02-1996	AU	3107795 A	07-03-1996
			WO	9605189 A1	22-02-1996
WO 0017158	A	30-03-2000	WO	0017158 A1	30-03-2000
			AU	9059798 A	10-04-2000
			EP	1114024 A1	11-07-2001

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Patentamt

PCT/CH 02/00162

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 C07D295/20 A61K31/495 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	A ZEGA ET AL: "Novel Thrombin inhibitors with azaphenylalanine scaffold" PHARMAZIE., Bd. 56, 1. September 2001 (2001-09-01), Seiten 683-685, XP002215735 VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN., DD ISSN: 0031-7144 das ganze Dokument	1-21
A	WO 96 05189 A (PENTAPHARM AG ; WIKSTROEM PETER (CH); STUERZEBECKER JOERG (DE); VIE) 22. Februar 1996 (1996-02-22) Seite 3, Zeile 6 -Seite 5, Absatz 3 -/-	1-21

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Oktober 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/10/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

O'Sullivan, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 17158 A (PENTAPHARM AG ; WIKSTROEM PETER (CH); VIEWEG HELMUT (DE)) 30. März 2000 (2000-03-30) Anspruch 1	1-21
A	--- SANGSOO K ET AL: "Rational design of selective thrombin inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 7, Nr. 7, 8. April 1997 (1997-04-08), Seiten 769-774, XP004136127 ISSN: 0960-894X Abbildungen 2,3	1-21
A	--- YEONG S O ET AL: "Discovery of LB30057, a benzamidrazone-based selective oral thrombin inhibitor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 8, Nr. 6, 17. März 1998 (1998-03-17), Seiten 631-634, XP004136935 ISSN: 0960-894X Abbildung 1	1-21
A	--- ZEGA A ET AL: "Design and structure-activity relationship of thrombin inhibitors with an azaphenylalanine scaffold: potency and selectivity enhancements via P2 optimization" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, Nr. 9, 2001, Seiten 2745-2756, XP002196794 ISSN: 0968-0896 Abbildung 1	1-21
A	--- JÖRG STÜRZEBECHER ET AL: "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Potent Thrombin Inhibitors: Piperazides of Amidinophenylalanine" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 19, Nr. 40, 12. September 1997 (1997-09-12), Seiten 3091-3099, XP002077904 ISSN: 0022-2623 Tabellen 1-3	1-21
	--- -/-	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>STURZEBECKER J ET AL: "3-Amidinophenylalanine-based Inhibitors of Urokinase" BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, Bd. 9, Nr. 21, 1. November 1999 (1999-11-01), Seiten 3147-3152, XP004181024 ISSN: 0960-894X Tabelle 1</p>	1-21

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Zeichen

PCT/CH 02/00162

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9605189 A	22-02-1996	AU 3107795 A WO 9605189 A1	07-03-1996 22-02-1996
WO 0017158 A	30-03-2000	WO 0017158 A1 AU 9059798 A EP 1114024 A1	30-03-2000 10-04-2000 11-07-2001